

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° 148

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis-Jean ICHARD

Né le 6 juillet 1905 à Albi (Tarn)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LES ACCIDENTS

DE LA

VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR L'ANATOXINE

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2,

1934

841

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis-Jean ICHARD

Né le 6 juillet 1905 à Albi (Tarn)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LES ACCIDENTS

DE LA

VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR L'ANATOXINE

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2,

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BAITHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.

BÉNARD (Henri) . . . Pathologie médicale.

BERNARD (Etienne) . . . Pathologie médicale.

BOULIN. Pathologie médicale.

BROCQ Pathologie chirurgicale

BULLIARD . . . Histologie.

CATHALA . . . Pathologie médicale.

CHABROL . . . Pathologie médicale.

CHEVALLIER. Pathologie médicale.

DOGNON . . . Physique.

DONZELOT. . . Pathologie médicale.

FEY Urologie.

GALLIARD . . . Parasitologie.

GASTINEL . . . Bactériologie.

GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.

De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.

GAYET Physiologie.

GIROUD Histologie.

HAGUENAU . . Pathologie médicale.

HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.

HAZARD Pharmacologie.

HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.

JOANNON Hygiène.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

LACOMME . . . Obstétrique.

LANTUÉJOUL. Obstétrique.

LAROCHE(Guy) Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.

LEVEUF Pathologie chirurgicale.

Mlle J. LÉVY . Pharmacologie.

LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.

MOREAU Pathologie médicale.

MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.

MOUQUIN . . . Pathologie médicale.

OBERLING . . . Anatomie pathologique

PETIT-DUTAILLIS . . Pathologie chirurgicale.

PIEDELIEVRE Médecine légale.

PORTES Obstétrique.

QUENU. Pathologie chirurgicale

RICHET Physiologie.

SANNIÉ Chimie biologique.

SÈNEQUE. Pathologie chirurgicale.

SÉZARY. Dermatologie et syphiligraphie.

TROISIER. . . Pathologie expérimentale.

TURPIN. Pathologie médicale.

VALLÉRY-RA-

DOT (Pasteur). Pathologie médicale.

VELTER Ophtalmologie.

VIGNES. Obstétrique.

WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.

BUSQUET . . . Pharmacologie.

CHAILLEY-BERT. . . Physiologie.

MM.

LEROUX . . . Anatomie pathologique.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	GUÉNIOT . . .	Clinique obstétricale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

CHAILLEY BERT, agrégé. . .	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE, le Docteur JULES ICHARD

A MA MÈRE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A Monsieur le Professeur NOBÉCOURT

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Au Docteur GEORGES PAISSEAU

Médecin de l'Hôpital Trousseau

*Qui fut pour nous un maître si bien-
veillant et dont l'enseignement
clinique nous fut si profitable*

*Nous tenons à le remercier des con-
seils qu'il nous a donnés pour la
rédaction de ce travail et des do-
cuments qu'il a mis à notre dispo-
sition.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1928. — Professeur PIERRE DELBET.
1929. — Docteur LORTAT-JACOB, Médecin de l'Hôpital St-Louis (*in memoriam*).
- Docteur PISSAVY, Médecin de l'Hôpital Cochin (*in memoriam*).
1930. — Docteur CLAISSE, Médecin de l'Hôpital Laënnec.
1931. — Docteur PAISSEAU, Médecin de l'Hôpital Trousseau.
1932. — Docteur CROUZON, Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière.
1933. — Docteur RENÉ BLOCH, Chirurgien des Hôpitaux.

INTRODUCTION

La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon s'est rapidement généralisée, et une expérience déjà longue a montré qu'elle était d'une innocuité presque absolue. Cependant, en dehors des réactions post-vaccinales bénignes que l'on observe assez souvent, il faut signaler des complications graves, d'ailleurs exceptionnelles.

Nous rapportons ici un cas de purpura hémorragique consécutif à une injection d'anatoxine, et à cette occasion, nous avons recherché les autres cas connus ; leur nombre est infime. Cependant, ils méritent d'être signalés car ils comportent des conclusions pratiques.

Nous envisagerons successivement :

1° Les différentes méthodes d'immunisation active, contre la diphtérie utilisées avant la découverte de l'anatoxine ;

2° Les réactions post-vaccinales habituellement observées ;

3° Les complications graves qui ont suivi les injections de vaccin ;

4° Les différentes conceptions pathogéniques que l'on a invoquées pour les expliquer.

CHAPITRE I

Depuis une trentaine d'années on a cherché à réaliser l'immunité active contre la diphtérie. Tout d'abord on a employé la toxine diphtérique (Djergowski 1902) ou des bacilles tués par la chaleur (Petreshky 1912), mais l'emploi de toxines et de bacilles est toujours délicat et souvent dangereux ; aussi ne pouvait-il guère se généraliser.

Park, dès 1896, emploie un mélange de toxine et d'anti-toxine et en 1905, il s'en sert pour l'immunisation rapide des chevaux destinés à fournir le sérum anti-diphtérique. Behring, a le premier, tenté la vaccination chez l'homme, d'abord avec un mélange contenant un excès de toxine, ensuite avec un mélange neutre. Park et Jingher emploient un mélange hyponeutralisé et sous leur impulsion cette méthode se généralise aux Etats-Unis. On a utilisé enfin des mélanges hyperneutralisés.

La vaccination par les mélanges toxine-anti-toxine présente d'abord l'inconvénient de n'agir que lentement : l'immunité n'est réalisée qu'au bout de quatre à six mois, ce qui rend impossible leur utilisation en période d'épidémie. D'autre part, il est impossible de dé-

terminer pratiquement la valeur immunisante d'un mélange toxine-anti-toxine en se basant sur son excès de toxicité qui n'est pas forcément en rapport avec son pouvoir antigène. Aussi 15 % environ des sujets vaccinés par cette méthode n'ont pas une immunité suffisante pour être à l'abri de l'infection diphtérique. Si les mélanges hyperneutralisés préparés extemporanément selon la méthode de Jules Renaut et Pierre P. Lévy sont sans danger, il n'en est pas de même des mélanges hypo-neutralisés. Un certain nombre d'accidents mortels ont été signalés ; ils sont dus, soit à un excès de toxicité du mélange, soit à une erreur de dosage, soit enfin à la dissociation du complexe toxine-anti-toxine.

Enfin ces mélanges contiennent du sérum de cheval en trop petite quantité, il est vrai, pour déterminer des accidents sériques, mais suffisamment toutefois, pour sensibiliser les sujets vaccinés.

La découverte de l'anatoxine (1) diphtérique par Ramon est un progrès considérable pour réaliser l'immunisation active contre la diphtérie. Les propriétés de l'anatoxine montrent bien qu'il s'agit d'un produit nouveau et très différent de la toxine, d'abord parce qu'elle a perdu sa nocivité tout en gardant son pouvoir immunisant ; mais surtout parce qu'elle est stable et que le chauffage à 65° lui laisse toutes ses propriétés, alors que dans ces conditions, une toxine perd bien sa nocivité mais aussi son pouvoir antigène et son pouvoir

(1) L'anatoxine est obtenue par l'action combinée du formol et de la chaleur sur la toxine diphtérique (Formol, 3 à 4 pour mille ; chaleur 38 à 40° pendant un mois).

floculant. Enfin, le titrage *in vitro* de la valeur antigène intrinsèque (1) de l'anatoxine est rapide et facile à l'aide de la réaction de floculation (2).

Les résultats pratiques sont excellents et peuvent être suivis par la recherche systématique de la réaction de Schick, ou par le dosage du pouvoir antitoxique du sérum. Le nombre de sujets immunisés (Schick négatif) va croissant avec le nombre des piqûres ; 88 % après la 2^e injection ; 98 à 100 % trois semaines après la troisième (Louis Martin, Rap. Ac. de Méd., 29 avril 1924).

D'autre part, on voit que la valeur du sérum des enfants vaccinés est de 95 % au-dessus d'un dixième d'unité antitoxique (3) (dose qui paraît suffisante pour obtenir un Schick négatif). On a cherché encore à améliorer cette méthode de vaccination déjà excellente :

1^o En employant une anatoxine plus efficace dosée à 15 unités au lieu de 10 ;

2^o En augmentant la dose de la première injection ;

3^o En pratiquant l'injection de rappel préconisée par R. Debré (4^e injection de 1 cc. 1/2 quelques mois après la 3^e injection) ;

(1) La valeur antigène intrinsèque d'une anatoxine est exprimée, en fonction de l'unité antitoxique et correspond à la quantité d'unité antitoxique qui fait apparaître à la floculation initiale dans 1 cc. d'anatoxine (Ramon, *Annales de l'Inst. Pasteur*, septembre 1928).

(2) La floculation est le phénomène qui révèle que l'anatoxine et le sérum se sont « mutuellement saturés » exactement.

(3) Dosage de l'antitoxine, chez 105 sujets vaccinés depuis deux ans :

41 %	—	—	1/10 d'unité ;
49 %	—	—	1/30 —
6 %	—	—	1/300 —
5 %	—	—	1/300 —

(Ramon, *Inst. Pasteur*, septembre 1930).

4° En associant la vaccination antityphoïdique (T. A. B.) à la vaccination antidiphthérique.

L'immunité ainsi obtenue persiste des années ; la valeur du sérum en antitoxine ne diminue pas, mais semble au contraire augmenter quelque temps après la vaccination (1).

Ainsi la stabilité de l'anatoxine, la rapidité et la persistance de l'immunité qu'elle confère, le grand nombre de sujets qu'elle permet de vacciner ont fait du vaccin de Ramon le procédé de choix dans la prophylaxie de la diphthérie. Elle a aussi un autre intérêt pratique : l'immunisation facile du cheval et ainsi la production plus économique du sérum antidiphthérique.

(1) Chez les individus vaccinés depuis 4 ans, 2 % seulement n'ont pas d'immunité protectrice. Ceux qui ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1/10^e d'unité sont de 95 % chez les vaccinés depuis 4 ans, de 95 % chez les vaccinés de 3 ans, de 89 % après 2 ans et de 81 % après un an. Loin de s'affaiblir, l'immunité semble se renforcer et l'on peut espérer qu'elle sera définitive.

CHAPITRE II

Les réactions habituelles observées au cours de la vaccination anti-diphtérique sont de deux ordres : réactions locales et réactions générales fébriles.

Les réactions locales peuvent avoir une intensité variable ; souvent elles sont minimes. Le lendemain de l'injection on observe une légère rougeur avec un œdème sous-jacent un peu sensible, du volume d'une noix, ou un petit placard de deux à trois travers de doigt qui se résorbe généralement en trois ou quatre jours. Cependant chez certains sujets, les réactions locales sont beaucoup plus marquées, elles s'accompagnent alors de réactions fébriles. On observe dans ces cas un placard œdémateux, large comme la main, douloureux et chaud : sur la peau apparaît une rougeur en cocarde avec taches violacées au centre, qui déborde largement toute l'étendue de l'empâtement. En cinq ou six jours la plus grande partie de l'œdème a disparu et il ne reste plus qu'une induration du volume d'une noix au niveau de laquelle la peau reste pigmentée.

Les réactions générales fébriles sont elles aussi d'intensité variable. On les a classées en trois groupes : réac-

tions faibles, température entre 37 et 37°,8 ; réactions moyennes, température entre 37 et 38°,8 ; enfin réactions fortes, la température dépassant 39°. Ces élévations thermiques sont généralement de courte durée, de 2 à 3 jours en moyenne ; elles présentent 2 maxima : la première vers la 30^e heure et la deuxième vers la 60^e heure après l'injection ; la deuxième maxima étant généralement moins élevée que la première.

Ces réactions locales et fébriles peuvent s'observer après les trois premières injections que comporte la vaccination, mais elles semblent plus fréquentes et plus importantes après la deuxième piqûre. Après la première injection de un demi-centimètre cube d'anatoxine, 20 % des sujets vaccinés présentent une réaction locale (18 % ont une réaction faible et 2 % seulement ont une réaction locale forte). Les réactions fébriles après cette première injection sont de 70 % pour les réactions faibles, de 20 % pour les réactions moyennes et de 10 % pour les réactions fortes.

Après la deuxième injection de 1 cc. d'anatoxine, les réactions locales s'observent chez 40 % des vaccinés. Le plus souvent, les enfants qui avaient réagi à la première injection font une réaction sensiblement égale. Quelques-uns qui avaient été indemnes lors de la première injection ont un peu de rougeur et d'œdème. Mais ceux qui présentent un placard érythémateux avec base indurée sont plus nombreux qu'après la première injection. Les réactions fébriles sont aussi fréquentes qu'après la première injection, on observe un moins grand nombre de réactions faibles ; par contre les

réactions moyennes ou fortes sont plus fréquentes.

La 3^e injection d'un cc. 1/2 d'anatoxine donne lieu à des réactions locales et fébriles moins fréquentes et moins marquées qu'après les deux premières.

Ces réactions sont exceptionnelles ou bénignes de deux à six ans, rares jusqu'à dix ans (10 %) ; elles sont plus communes et plus fortes de dix à quinze ans (20 à 30 %). Elles sont enfin de 70 % chez les adolescents et les adultes.

CHAPITRE III

Les réactions que nous venons d'étudier sont bénignes et sans gravité. Avant de rapporter les différents accidents que nous avons réunis, il faut faire une place à certains incidents exceptionnels. On a observé des adénites non suppurées intéressant généralement les ganglions de la région inoculée mais pouvant aussi atteindre les ganglions éloignés ; ces adénopathies se résolvent complètement en deux ou trois semaines. On connaît également quelques cas d'érythèmes toxiques : urticariens, morbilliformes, scarlatiniformes qui disparaissent en quelques jours.

Il a été signalé enfin des arthralgies et des myalgies qui durent quelques jours et qui sont assez comparables, quoique moins intenses, à celles des accidents sériques. Certains auteurs ont observé des paralysies des membres inférieurs dont un cas avec fièvre et crises convulsives prémonitoires (Levent). Mais les véritables accidents de la vaccination anti-diphthérique sont des cas de *néphrite aiguë*, de *néphrite hématurique* (rapport Loiseau, Lafaille, Martin) et de *purpura hémorragique*, dont nous rapportons une nouvelle observation.

Obs. I. — (*Purpura hémorragique*).

L'enfant Mer... Marcel, âgé de sept ans, entre le quatorze janvier 1929 à l'hôpital Trousseau pour hémorragie labiale importante. On apprend que le douze janvier cet enfant a reçu la première injection d'anatoxine et que, dans le courant de l'après-midi, les lèvres qui étaient fissurées et gercées ont commencé à saigner. Ce n'était tout d'abord qu'un suintement léger mais constant. Un médecin appelé prescrivit des tamponnements. Cette hémorragie persista, devint plus abondante et deux jours après, le quatorze janvier, l'enfant est amené à l'hôpital Trousseau. D'ailleurs pendant ces deux jours il n'eut pas d'autre hémorragie et la température oscilla entre 38° et 38° 5.

A l'entrée, la température est à 38° 1, l'enfant est pâle, les muqueuses sont décolorées, l'hémorragie labiale est importante. En découvrant l'enfant, on remarque un piqueté purpurique discret sur le thorax et les membres supérieurs, tandis que l'éruption est beaucoup plus nette sur les cuisses et les jambes ; de plus on note un piqueté purpurique sur le voile du palais. Il n'y a pas d'autre hémorragie, en particulier pas de melœna. Pendant les jours qui suivent, la température varie de 36° 8 à 37° 8 ; l'hémorragie persiste.

Le 18 janvier, l'examen du sang montre un temps de saignement de plus de 50 minutes. Temps de coagulation normal. Pas de rétraction du caillot mais légère sédimentation.

Hémoglobine.....	55 %
Globules rouges.....	3.120 000
Globules blancs.....	9200
Polynucléaires neutrophiles.....	75
Polynucléaires éosinophiles.....	1
Grands mononucléaires.....	2
Moyens mononucléaires.....	18
Lymphocytes.....	4
Hématoblastes.....	51.000 par mmc.

Le 19 janvier, la température monte brusquement à 40° pour redescendre le soir à 37° 7 ; le petit malade tousse légèrement et l'auscultation révèle quelques râles ronflants et sibilants.

Le 20 janvier l'hémorragie labiale est arrêtée ; le 27 janvier au soir, la température monte brusquement à 40° 4, mais le lendemain redescend à 37°. L'examen des poumons et de la gorge est négatif. L'éruption s'estompe peu à peu. Le 29 janvier la température monte à 39° 9 ; le 30, nouveau clocher thermique à 40° et ce jour-là se produit une épistaxis peu abondante. Il n'y a pas d'hémorragie décelable dans les selles et pas d'hématurie. Le 1^{er} février, la température est à 38° et 39° 6. Le malade est pâle avec asthénie marquée. L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.900.000
Globules blancs.....	4000
Hématoblastes.....	95.000
Poly-neutrophiles.....	17
Poly-eosinophiles.....	1
Poly-basophiles.....	1
Grands Mono.....	7

Moyens Mono	59
Lymphocytes	13
Myélocytes.....	2

On fait ce jour-là une transfusion sanguine. La température se maintient les jours suivants aux environs de 38° et l'état du malade reste précaire. Le 8 février, on fait une nouvelle transfusion. Dans les jours qui suivent, la température baisse, l'enfant reste pâle mais semble moins abattu. Le 15 février la température est à 37° 2 et 37° 6 et l'examen du sang montre :

Hémoglobine	45 %
Hématies	1.580.000
Globules blancs	7600
Poly-neutrophiles	53
Moyens mono	32
Grands mono	7
Myélocites.....	2
Cellules à protoplasma basophile..	6

L'enfant sort le 8 mars 1929, la température est toujours entre 37 et 38.

Depuis lors, le malade n'a pas eu de nouvelles hémorragies ni ecchymoses. L'enfant qui a reçu la première injection le 12 janvier 1929, reçoit en 1931 3 injections d'anatoxine espacées de 15 jours, sans aucun trouble. Il a eu cette année-là une poussée de furunculose. En avril 1932, il revient dans le service pour une angine pultacée droite avec grosse adénopathie sous angulo-maxillaire du même côté. L'ensemencement est négatif.

L'examen général ne révèle rien de particulier ; le signe du lacet est douteux, le temps de saignement est

de 3 minutes, le temps de coagulation de 9 minutes. Une radioscopie thoracique pratiquée le 29 avril ne montre aucune lésion pulmonaire.

Dans ses antécédents, on ne trouve rien de bien caractéristique. Il est né à terme. Il a été élevé au sein, a eu sa première dent à sept mois, a marché à onze mois. Il a eu la coqueluche et la varicelle. Le père est atteint de bronchite chronique (les examens radioscopiques et les examens de crachats se sont toujours montrés négatifs). La mère est bien portante, elle a eu 4 enfants : deux sont bien portants ; deux sont morts l'un de convulsions en bas-âge, l'autre de mastoïdite.

En résumé, il s'agit d'un enfant qui a présenté un *purpura hémorragique* deux jours après une première injection d'anatoxine. Ce purpura a parfaitement guéri ; on n'a retrouvé ultérieurement aucun stigmate sanguin. Étant donné les circonstances d'apparition, il semble que la vaccination par l'anatoxine ait favorisé l'éclosion de ce syndrome.

Obs. II. — *Purpura hémorragique.* G. PAISSEAU et DUCAS (*Société de Pédiatrie*, Paris 18 novembre 1930).

Enfant R. D... Georges, 8 ans, entre à l'hôpital Hérold pour une épistaxis très abondante et des vomissements sanglants survenus au cours d'une vaccination scolaire par l'anatoxine diphtérique. La première injection ne produit aucun malaise. La deuxième est suivie de légers troubles, douleurs dans l'épaule et le bras, l'enfant est fatigué, mal entrain. Le 16 juin, après

une promenade au soleil il présente une hémorragie nasale. Les parents remarquent alors des taches de purpura discrètes sur les bras. Ils ne font pas part de ces incidents au médecin vaccinateur et l'on pratique la troisième injection d'anatoxine. Les jours suivants, on remarque sur les jambes de l'enfant des « bleus » étendus que l'on attribue à des coups. L'enfant continue à jouer, mais, le 20, les gencives se mettent à saigner avec persistance. Un médecin appelé note la présence d'ecchymoses, un piqueté purpurique sur l'avant-bras et envoie l'enfant à un dentiste : celui-ci procède à une extraction dentaire qui n'est suivie d'aucune hémorragie. Le 23 juin, l'enfant est pris d'une abondante épistaxis, pâlit, devient dyspnéique et vomit un liquide noirâtre.

L'enfant est amené à l'hôpital Hérold ; la pâleur est impressionnante, les lèvres sont décolorées, la respiration est rapide et superficielle. Le pouls est presque incomptable. Sur les téguments, on note de larges et nombreux placards surtout abondants aux membres inférieurs. On en retrouve cependant aux avant-bras, aux coudes, à la région lombaire, leur dimension varie de un franc à cinq francs, ils sont sans relief, non douloureux, ils ont tous les caractères du purpura à grandes ecchymoses. A l'examen on note l'intégralité des différents organes mais les bruits du cœur sont rapides et sourds, la rate est percutable, les amygdales sont tuméfiées avec de petites ulcérations brunâtres, la muqueuse bucco-pharyngée est enflammée. L'état de l'enfant est si grave que l'on pratique une transfusion de

sang précédée d'une injection d'anthéma ; on injecte 60 cm³ de sang citraté dans les veines et 20 cm³ dans les muscles ; l'état de l'enfant s'améliore légèrement et l'on pratique l'examen du sang.

Globules rouges.....	2.850.000
Globules blancs.....	10.000
Polynucléaires..	75
Mononucléaires	18
Lymphocytes.....	7
Hématies nucléées.....	0
Myélocites	0
Hémoglobine.....	60 %

Le 24 juin, état complètement modifié, temps de saignement : 3 minutes 1/2 ; temps de coagulation 7 minutes, caillots irrétractiles, signe du lacet négatif. Ce même jour, apparaît un melœna important.

Le 26 juin, nouvel examen du sang :

Globules rouges.....	3.400.000
Globules blancs.....	6.200
Hémoglobine.....	75 %

Antécédents : Coqueluche à un an ; à 7 ans, rougeole et bronchite. Cuti-réaction à la tuberculine positive en 1926. A la radioscopie on trouverait alors un médiastin partiellement obscur dans son tiers inférieur. Le père est bien portant, léger état d'anémie, aucun stigmate sanguin. Mère bien portante. L'évolution se fait vers la guérison ; la radioscopie faite à ce moment-là montre une masse hilare droite probablement ancienne ; sur le poumon droit, des petites marbrures et des taches. Sur

le poumon gauche, de fortes arborescences partant du hile et présentant des régions très opaques.

Le 8 juillet, l'enfant a un aspect normal et l'examen du sang montre :

Globules rouges.....	3.296.000
Globules blancs.....	6.660
Polynucléaires	54 %
Eosinophiles.....	5
Mononucléaires	30
Lymphocytes.....	0
Formes de transition.....	1
Hémoglobine.....	75 %

Cuti-réaction positive à la tuberculine, négative à l'anatoxine. On note cependant un piqueté purpurique sur le thorax, un signe du lacet fortement positif.

Le 7 octobre, aucune tendance hémorragique, signe du lacet discret, hémoglobine 80 %.

En résumé, enfant de 8 ans entaché de tuberculose non évolutive avec cuti-réaction positive, a été atteint au cours d'une vaccination antidiphthérique régulièrement pratiquée d'un *purpura hémorragique* de la plus extrême gravité.

Obs. III (*Néphrite hémorragique*) R. DEBRÉ (*Société de Pédiatrie*, Paris, 18 novembre 1930).

« Enfant de 4 ans, présente le lendemain d'une injection d'anatoxine un syndrome caractérisé par l'association de fièvre, taches purpuriques, *néphrite hémorragique*, érythème marginé aberrant de Marfan, douleurs

articulaires, adénopathies. L'état général de l'enfant est fort mauvais pendant quelques jours, puis, tout rentre dans l'ordre ».

Obs. IV (*Néphrite hématurique*) (HALLÉ, *idem*).

Une fillette de 4 ans reçoit le matin vers 10 heures sa deuxième injection d'anatoxine ; à deux heures, sa famille remarque que ses urines sont sanguinolentes et conduit la malade à l'hôpital. C'était une enfant admirablement bien portante au moment de la piqûre. La *néphrite hématurique* de cette fillette ne semble pas pouvoir être rattachée à une autre cause qu'à l'injection de l'anatoxine ; pendant trois jours les urines sont très hémorragiques, il y a de la fièvre, puis assez rapidement les urines redeviennent normales ; jamais l'état général ne fut grave ; jamais il n'y eut d'anasarque, la guérison a été complète et assez rapide.

Obs. V. -- *Hématurie*. ANDRÉ DUFOURT (*Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 avril 1929. *Lyon Médical*, 29, p. 144).

X. P., 26 ans, vacciné avec 1 cm³ d'anatoxine ; presque aussitôt après survient une céphalée intense avec de la fièvre. Le soir, température à 40°, des douleurs lombaires surviennent ; la nuit, miction pénible de 300 cm³ de sang à peu près pur. A cette *hématurie*, succède une anurie absolue de 36 heures accompagnée de violentes douleurs lombaires, de céphalée intense ; la

température est à 40, pas de vomissements. Le surlendemain, l'anurie cesse, le malade émet à plusieurs reprises de faibles quantités d'urine bouillon de bœuf avec énorme albuminurie. Les jours suivants, les douleurs se calment, la fièvre tombe peu à peu, l'albuminurie décroît et disparaît au bout de quinze jours. Elle a réapparu ultérieurement à l'occasion de petites infections rhino-pharyngées et de grippe légère. Le rein est resté fragile. Il n'y a jamais eu d'œdème ni de rétention chlorurée.

Obs. VI (ANDRÉ DUFOURT (*Idem*). — *Néphrite grave sans hématurie.*

P. L... 19 ans. La première dose est bien tolérée ; après la deuxième, léger œdème de la face et des jambes qui dure deux jours ; la troisième dose produit dans les heures qui suivent un œdème progressif ; le lendemain il y a avait une bouffissure formidable du visage et des membres inférieurs. On constate qu'il y a 7 à 8 grammes d'albumine, les urines sont rares, 300 cc. en 24 heures.

Malgré le traitement habituel des néphrites, l'œdème ne commence à diminuer que le dixième jour. A ce moment, l'albuminurie descend à 3 grammes. L'œdème ayant à peu près disparu, le convalescent se remet à marcher pour la première fois fin décembre ; quelques jours après, il sort et refait à cette occasion une nouvelle poussée d'œdèmes énormes sans que l'albuminurie dépasse le taux qui semble à peu près fixé à 2 grammes. Il y a de l'ascite et un peu d'hydro-thorax.

Le 10 janvier frissons, fièvre 40°, le cœur est rapide et défaillant ; on donne de la digitaline et de la théobromine : les œdèmes disparaissent à peu près complètement ; 4 mois 1/2 après la vaccination il persiste une albuminurie de 2 grammes, insensible au traitement et au repos, un œdème léger des malléoles, de la face interne des cuisses et de la paroi abdominale, des frottements pleuraux aux bases pulmonaires. La diurèse est un peu insuffisante, les urines sont foncées, il n'y a pas de signes d'azotémie, pas de bruit de galop, pas de vomissements, le pouls est à 100 et le foie est de dimension normale.

Obs. VII (Hématurie). — MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE
Annales de l'Institut Pasteur, sept. 1928).

Ces auteurs signalent trois cas d'hématurie ayant duré un ou deux jours, une fois chez une adulte, deux fois chez des enfants.

L'un de ceux-ci signalé par le Dr Brégi, est survenu le lendemain de la 2^e injection : réaction locale, température 38°4, hématurie assez abondante ; le surlendemain, les urines sont devenues incolores mais troubles avec un peu d'albumine, la température était devenue normale.

Une cuti-réaction à la tuberculine pratiquée quelques jours plus tard s'est montrée positive. L'état général par la suite est resté satisfaisant.

L'autre enfant, élève de l'école Dorian, à la suite d'une première injection d'anatoxine accompagnée d'une assez

forte réaction (38°6), aurait eu une hématurie ayant duré trois jours ; un accident semblable s'était produit chez ce sujet, quatre ans auparavant, à la suite d'une course en bicyclette de 150 kilomètres.

Obs. VIII (*Erythème polymorphe*). — SEZARY et GALLERAND (*Société de dermatologie*, séance du 16 janvier 1931, p. 69).

D... Maurice, 26 mois, amené à St-Louis pour éruption cutanée datant de un mois et demi ; le 10 novembre, première injection d'anatoxine ; deux jours après, un élément érythémato-bulleux apparaît au bras droit, suivi d'autres éléments rouges prurigineux, non bulleux, sur la cuisse droite, sur les jambes, sur la cuisse gauche. Le 7 décembre, deuxième injection d'anatoxine ; deux ou trois jours après, de nouveaux éléments érythémato-bulleux apparaissent sur les cuisses et les jambes, les démangeaisons deviennent plus fortes. Le 22 décembre, troisième injection d'anatoxine, deux jours après, l'éruption, sans bulles cette fois, s'étend à la face et aux avants-bras.

Ils'agit d'un *érythème polymorphe* composé d'éléments papuleux et érythémato-bulleux. L'évolution de l'affection et la disposition en cocarde de certains éléments nous font éliminer le diagnostic de maladie de Duhring. L'affection a évolué au dire de la mère sans phénomènes généraux. Lorsque nous voyons le petit malade, c'est-à-dire deux jours après la dernière poussée, l'état général est bon ; l'enfant est gai, il a conservé l'appétit. Le

26 décembre on pratique une intra-dermo-réaction au bras gauche avec deux gouttes d'anatoxine. Dans la nuit, quelques éléments érythémateux, papuleux, prurigineux apparaissent sur la face externe de la cuisse droite. La température est à 36°9. Le 30 décembre, l'éruption est en voie de disparition ; le 22 janvier, nouvelle intra-dermo réaction, aucune réaction ni générale ni locale. Le 6 janvier, l'amélioration continue ; le 9 janvier, 3 éléments érythémato-papuleux, légèrement prurigineux ont apparu sur le bras droit ; cette nouvelle poussée est survenue sans que le petit malade ait reçu d'anatoxine.

Il semble bien que l'anatoxine ait été la cause occasionnelle de cet érythème polymorphe. Quant à la cause déterminante dans ce cas particulier, elle est hypothétique ; il en sera ainsi tant que nous ne connaîtrons pas la véritable cause de l'érythème polymorphe. L'enfant est bien portant et n'a aucune lésion pulmonaire vue à la radioscopie.

CHAPITRE IV

Ces réactions vaccinales et ces complications ont donné lieu à différentes interprétations. Tout d'abord, il ne semble pas qu'il faille incriminer l'anatoxine elle-même. En effet, aucun de ces accidents ne ressemble à ceux qui ont été observés après l'emploi d'un mélange de toxine et antitoxine. Dans ces cas, on observe (Bosemans) « une réaction locale intense conduisant à la nécrose. Une fièvre passagère suivie d'hypothermie et de mort par épuisement de la vitalité générale ou par paralysie cardiaque. Ces symptômes locaux et généraux sont identiques à ceux que l'on observe chez les cobayes à qui l'on a injecté une dose mortelle de toxine ». Dufour se demande cependant en rapportant ses deux cas d'accidents rénaux, si le formol contenu dans l'anatoxine ne serait pas en cause.

Il semble bien par contre qu'il s'agisse de susceptibilité individuelle ; d'ailleurs Ramon en donne en quelque sorte la preuve lorsqu'il signale les difficultés considérables pour l'appréciation *in vivo* de la valeur antigène de l'anatoxine et les causes d'erreur que cette opération comporte. « Nous avons dit... que nous choi-

sissions des animaux parfaitement sains... ; en effet, préparons deux lots de cobayes : l'un provient en totalité d'un élevage connu, sans mortalité ; l'autre est constitué (comme c'est presque toujours le cas) avec des cobayes apparemment sains mais de souche inconnue. Aux cobayes de chacun de ces lots comprenant une trentaine d'animaux, injectons la même quantité (5 cc.) de la même anatoxine (10 unités). Déjà, les jours qui suivent cette injection, nous remarquons que quelques animaux du second lot maigrissent, certains d'entre eux finissent par mourir... Malgré tout, un mois après l'injection de l'anatoxine, éprouvons tous ces cobayes. Ceux du premier lot sont au complet et les survivants du 2^e lot semblent bien portants. Nous constatons que les cobayes provenant de l'élevage sans mortalité, résistent en très grande majorité à plus de 100 doses mortelles, cependant que ceux du deuxième lot succombent presque tous à cent, cinquante ou vingt-cinq doses mortelles. Quelques-uns seuls résistent. Et pourtant tous ces cobayes ont été injectés avec la même anatoxine. » (*Annales Inst. Pasteur*, sept. 1928, pages 969 et 970.)

De ces faits résultent deux remarques importantes : d'abord l'importance du terrain et des tares latentes dans l'apparition des accidents post-vaccinaux, et d'autre part le fait que les sujets présentant une tare quelconque s'immunisent moins bien que les sujets sains. Cette question d'une susceptibilité individuelle ou de terrain peut être envisagée de différentes manières : on peut supposer avec Debré que ces accidents sont dus à une sensibilisation du sujet : 1^o à l'anatoxine diphté-

rique et aux protéines du germe lui-même ; 2° aux protéines du bouillon de culture ; 3° aux différentes substances émanées des germes aérobies et anaérobies qui ont cultivé dans la viande destinée au milieu de culture.

En effet, les réactions habituelles peuvent être considérées comme des réactions de choc protéinique, dues à la présence dans l'anatoxine de certaines protéines spécifiques. Ces réactions sont particulièrement fréquentes et fortes chez les convalescents de diphtérie qui sont, tout au moins passagèrement, sensibilisés aux protéines du bacille de Loeffler.

Ces sujets, lorsqu'ils sont vaccinés moins de six semaines après le début de leur angine, font des réactions générales très marquées avec réactions locales présentant parfois tous les caractères du phénomène d'Arthus.

Mais chez les sujets indemnes de diphtérie, elles sont d'autant plus fréquentes et importantes que les sujets sont plus âgés et ont eu plus de contacts occultes avec le bacille de Loeffler.

On peut d'ailleurs prévoir quels seront les sujets sensibles aux protéines du bacille diphtérique ; presque tous présentent une forte réaction de Schick avec la toxine chauffée ; presque tous aussi présentent une anatoxi-réaction de Zøller positive (1). Aussi, pour évi-

(1) L'anatoxi-réaction de Zøller (injection dans le derme de un dixième de centimètre cube d'anatoxine) est une réaction de sécurité à pratiquer 24 heures avant la vaccination ; si elle donne lieu à une papule dépassant les dimensions d'une pièce de cinq francs, il convient

ter dans la mesure du possible ces réactions, convient-il d'attendre deux mois comme le conseillent Martin, Loiseau, Lafaille avant de pratiquer la vaccination, et, chez les grands enfants et les adultes, de pratiquer auparavant une anatoxi-réaction.

Martin, Loiseau et Lafaille signalent dans leur rapport les réactions importantes survenues chez des malades vaccinés au décours d'une maladie aiguë, grippe et rougeole, qui ont d'ailleurs été considérablement aggravées.

Mais une place à part doit être faite au terrain tuberculeux en faisant cependant une réserve importante. M. et G. Mozer, sur plus de 3000 vaccinations faites à Berck chez des sujets porteurs de tuberculose osseuse, n'ont observé que deux complications graves : la réactivation d'un lupus du pied et l'évolution d'un syndrome d'hypertension intra-cranienne due à un tubercule cérébral jusque-là latent. Il signale aussi une réaction particulièrement forte chez un malade porteur d'une coxalgie. Dans leur rapport, Martin, Loiseau et Lafaille signalent chez des malades porteurs d'adénite cervicale des poussées congestives et douloureuses de leurs adénopathies sans que ces accidents aient eu une suite fâcheuse.

de ne pas pratiquer la vaccination (Zøller, *Presse Médicale*, 26 mai 1926). Parmi les sujets ayant une anatoxi-réaction positive, les uns ont une réaction de Schick positive, les autres négative. Les uns et les autres ont eu des contacts avec les bacilles diphtériques mais les uns n'ont pas acquis l'immunité antitoxique, les autres l'ont acquise. Cet état mixte d'hypersensibilité et d'immunité est la phase allergique de l'immunité anti-diphtérique (Zøller, *Société de Biologie*, 21 juin 1924).

A la Société médicale de Lyon, Berthoye a signalé le cas d'une malade qui avait présenté antérieurement à la vaccination une atteinte tuberculeuse ayant laissé les hiles pulmonaires plus chargés qu'à l'ordinaire. La vaccination donna lieu à une tuméfaction locale particulièrement intense avec température subfébrile pendant dix jours et un amaigrissement de trois kilogs. Ce même auteur signale le cas d'une malade qui fit une très forte réaction locale avec température se maintenant entre 38 et 39° pendant dix jours, et qui, trois mois après, fit une pleurésie séro-fibrineuse. Rappelons enfin que le malade de Paiseau et Ducas avait une cuti-réaction positive. Il semble donc bien que la tuberculose favorise les réactions post-vaccinales et les complications, et que d'autre part, la vaccination soit susceptible dans des cas, rares à la vérité, de donner lieu à une poussée évolutive.

Le cas d'érythème polymorphe rapporté par Sézary et Gallerand et les cas de diphtérie chez les vaccinés posent un problème difficile à résoudre. Ces affections se sont-elles développées à la faveur d'une déficience de l'organisme consécutive à la vaccination ? S'agit-il au contraire d'une exaltation d'un germe jusque là saprophyte en véritable processus biotrope (1) ? Il nous semble difficile de conclure actuellement.

(1) Milian a appelé biotropisme le fait qu'un germe devient virulent de saprophyte qu'il était, sous une influence variable qui peut être physique, chimique ou biologique (sérum, vaccin, maladie infectieuse). Dans son livre, se trouve signalée l'apparition d'un zona au cours d'une vaccination jennérienne; il rapporte en outre un cas de Massary: rechute, après vaccination anti-typhique, de méningite à méningocoque

La diphtérie chez les vaccinés n'entre pas dans le cadre de notre étude ; nous signalerons cependant que lorsqu'elle survient après une vaccination régulière et complète (3 injections faites à un intervalle de trois semaines) elle est généralement bénigne. Dans ce cas, il semblerait que l'on se trouve en présence de sujets non encore complètement immunisés et chez lesquels il y aurait eu lieu de pratiquer la quatrième injection de rappel préconisée par Ramon et Debré. Au contraire, survenant en cours de vaccination, ce qui se voit surtout en milieu épidémique, elle est plus fréquente et présente des formes graves surtout lorsqu'elle survient après la première injection. On a invoqué alors pour en expliquer la fréquence, tout d'abord la simple coexistence fortuite et enfin une phase négative qui se produirait après la première injection ; mais cette phase négative est loin d'être démontrée. La valeur anti-toxique du sérum des sujets immunisés augmente avec le nombre des injections.

Le peu de gravité des réactions post-vaccinales, le petit nombre de complications graves que nous avons relevées au cours de cette étude par rapport au nombre considérable de vaccinations pratiquées jusqu'à ce jour et au nombre de sujets immunisés, enfin la qualité de cette immunité ne saurait être en aucune façon une contre-indication de cette méthode.

Il semble que pour éviter dans la mesure du possible

quatre mois après la première atteinte. Et un cas de Dufour signale une réactivation de Bordet-Wasserman par une injection de T. A. B.

les complications, il faille observer les règles suivantes : vacciner les enfants jeunes, l'âge le plus favorable étant aux environs de dix-huit mois ; vacciner les sujets en bonne santé ; ne pas vacciner les convalescents de diphthérie, attendre au moins deux mois après le début de la maladie. Ne pas vacciner pendant le décours d'une maladie aiguë ; chez les grands enfants et les adolescents rechercher une tare tuberculeuse possible, une tare rénale et sanguine. Enfin, ne vacciner que les sujets ayant un Schick positif, se montrer circonspect lorsqu'il y a une forte réaction de Schick, lorsque l'anatoxi-réaction de Zoeller est fortement positive.

CONCLUSIONS

1° La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine a donné lieu à plusieurs sortes d'accidents :

a) Des réactions locales inflammatoires banales (pla-cards œdémateux au niveau de l'injection ; adénopathies non suppurées), et des réactions générales fébriles, les unes et les autres sans gravité ;

b) Des accidents plus exceptionnels et assez semblables aux accidents sériques (érythèmes divers : urticariens, morbilliformes, scarlatiniformes, polymorphes, accompagnés ou non d'arthralgies, de myalgies, voire de troubles parétiques des membres inférieurs) ;

c) Des accidents graves mais rarissimes, le plus souvent hémorragiques (*purpuras hémorragiques, néphrites aiguës sans hématurie, néphrites hématuriques*). Ce sont les véritables accidents de la vaccination antidiphthériques, ce sont eux qui font l'objet de ce travail.

2° Le nombre de ces accidents graves est infime et ne saurait être mis en parallèle avec le nombre considérable des sujets immunisés.

3° La cause de ces accidents doit être attribuée au terrain vacciné plutôt qu'à l'anatoxine. Il s'agit très vraisemblablement de susceptibilité individuelle chez des sujets sensibilisés aux protéines du bacille diphtérique.

4° Conclusions pratiques :

Pour éviter ces accidents, il convient de se conformer aux règles suivantes :

a) Vacciner les enfants jeunes, l'âge de 18 mois étant le plus favorable. Pour les enfants de plus de 7 ans et les adolescents, il faudra ;

b) Ne vacciner que les sujets ayant un Schick positif ;

c) Se méfier des sujets ayant présenté une fausse réaction de Schick à la toxine chauffée ;

d) Pratiquer toujours avant la vaccination une anatoxi-réaction de Zoeller ;

e) Rechercher les tares possibles : tuberculose pulmonaire, affection cardiaque, tare rénale ou sanguine ;

f) Ne pas vacciner les convalescents de diphtérie et attendre au moins 2 mois après la guérison ;

g) Ne pas vacciner au décours d'une maladie aiguë.

Vu, le Doyen,
ROUSSY

Vu, le Président de la thèse
NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

BESSEMANS. — *Revue Belge des Sciences Médicales*, 1929 (accidents mortels de la vaccination antidiphtérique).

BERTOYE. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine chez l'adulte (*Lyon Médical*, 1928, p. 374).

BLOCHMANN. — Cahiers de Pédiatrie, 2^e série.

BROCA. — Nouveaux progrès de la vaccination antidiphtérique (*Bulletin Médical*, 3 juin 1933).

COLARD. — Sensibilisation aux infections au cours de la vaccination par l'anatoxine (*Le Scalpel*, 8 août 1931).

DARRÉ. — La vaccination antidiphtérique (*Revue critique de Pathologie et de Thérapeutique*, février 1930).

DEBRÉ. — Vaccination antidiphtérique (Masson, 1932).

DEBRÉ. — Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris, novembre 1930.

DEBRÉ, Jeanne PRIEUR. — Médecine scolaire, 1^{er} avril 1928.

DUFOURT André. — *Lyon Médical* (*L'Hôpital*, novembre 1929).

FAYOT Marguerite. — La diphtérie chez les vaccinés (*Thèse de Paris*, 1933. Librairie Arnette).

HALLÉ. — Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris, novembre 1930.

LEREBoullet, BOULANGER-PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.

LEREBoullet, JOANNON, BOULANGER-PILET. — XVIII^e Congrès de Médecine, Nancy, juillet 1925.

LEVENT. — Revue Générale (*Gazette des Hôpitaux*, 8 mai 1929).

MARTIN Louis. — Rapport à l'Académie de Médecine, 29 avril 1924).

MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE. — 1^o Immunisation active de la diphtérie par l'anatoxine (*Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1928).

MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE. — 2^o Rapport à l'Institut Pasteur, septembre 1930.

MILIAN. — Le Biotropisme (Vigot, 1929).

MOZER. — — Quatre années de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'hôpital maritime de Berk (*Presse Médicale*, 1930).

NOVÉ-JOSSERAND. — Journal de Médecine de Lyon (n^o 240), 5 janvier 1930.

PAISSEAU. — Accidents de la vaccination antidiphtérique (*Revue critique de pathologie et de thérapeutique*, mars 1931).

PAISSEAU. — Journal de Médecine de Paris, 23 juillet 1931.

PAISSEAU. — L'Hôpital, septembre 1931.

PAISSEAU et DUCAS. — Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris, novembre 1930.

RAMON. — L'anatoxine, ses propriétés, ses applica-

tions (*Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1928).

RAMON. — Propriétés essentielles de l'anatoxine (*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1931).

RAMON. — Anatoxine diphtérique dans ses applications à l'immunisation active de l'homme (*Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1930).

ZOELLER. — Intra-dermo réaction à l'anatoxine (*Société de Biologie*, 21 juin 1924).

ZOELLER. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine (*Presse Médicale*, 1926).

1934. Saint-Amand (Cher) — Imprimerie A. CLERC
